

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

堀江 良樹

専攻分野：臨床腫瘍学

コース：

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

Predictability of Antitumor Efficacy of Cetuximab Plus Irinotecan Based on Skin Rash Severity According to Observation Period in Patients with Metastatic Colorectal Cancer following failure of fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin (フルオロウラシル、イリノテカンおよびオキサリプラチン不応後の進行結腸・直腸癌患者における、セツキシマブ+イリノテカン療法の皮膚毒性による効果予測の観察期間による違い)

共 著 者： Kentaro Yamazaki, Taro Funakoshi, Satoshi Hamauchi, Hiroya Taniguchi, Takahiro Tsushima, Akiko Todaka, Nozomu Machida, Keisei Taku, Akira Fukutomi, Yusuke Onozawa, Hirofumi Yasui, Takuro Mizukami, Naoki Izawa, Mami Hirakawa, Takashi Tsuda, Takako Nakajima, Narikazu Boku

緒言

近年、癌の化学療法は個別化医療が求められている。抗ヒト上皮成長因子受容体抗体薬である Cetuximab (Cmab) は大腸癌化学療法の Key drug であり、塩酸イリノテカン (CPT-11) 耐性例に対する CPT-11+Cmab は標準治療の1つであるが、皮疹や爪周囲炎などの副作用を伴う。RAS 遺伝子変異の有無が Cmab のバイオマーカーであるが、RAS 野生型に限っても Cmab 単剤を投与した際の増悪率は 50%程度あり、さらなるバイオマーカーの探索が必要である。Cmab の全治療期間中に Common Terminology Criteria for Adverse Events による Grade2 以上の皮疹が出た症例は

効果良好であり、臨床的なバイオマーカーになりうるといわれているが、効果予測のための適切な皮疹の評価時期は明らかでない。

方法・対象

2008年9月～2009年12月に静岡がんセンターにて、FU、CPT-11、1-OHPに不応、KRAS exon2 (codon2, 3) 野生型、Cmab+CPT-11療法（Cmabは初回400mg/m²、以降250mg/m²、毎週投与、CPT-11は150mg/m²で隔週投与）が施行された33例において、全治療期間および2, 4, 6, 8週までにGrade2以上の皮疹が出現した (severe) 群と出現しなかった (mild) 群間で奏効、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) を比較した。また、奏効の有 (完全または部分寛解) ・無 (不変または増悪)、PFS が6ヶ月以上・以下、OS が1年以上・以下の効果を、それぞれ favorable ・unfavorable な効果と定義し、上記期間での severe 群における favorable な治療効果の positive predictive value (PPV) および mild 群における unfavorable な治療効果の negative predictive value (NPV) を求めた。本研究は研究倫理審査委員会の承認を得ている（整理番号 27-J2-27-1-3）。

結果

全例における奏効割合は45%、PFSの中央値は6ヶ月、OSの中央値は12ヶ月であった。皮疹の発現頻度は治療期間にそって上昇し、全治療期間におけるGrade 1/2以上の皮疹の出現頻度は100/82%であった。8週目以降にGrade 2の皮疹が出現したのは1例のみであった。

全治療期間における皮疹の程度による severe 群 (n=27) / mild 群 (n=6) の奏効率は52/17%、PFSは210/58日（ハザード比[HR]0.241、p=0.0015）、MSTは432/195日（HR0.181、p=0.0003）であった。

2, 4, 6, 8週時点での皮疹程度による severe 群 / mild 群の症例数は、11/22, 14/19, 17/16, 26/7であり、それぞれのPFSのHRは0.740, 0.793, 0.743, 0.247、OSのHRは0.359, 0.504, 0.525, 0.263であっ

た。

2, 4, 6, 8 週/全治療期間の severe 群における favorable な治療効果の PPV は、奏効については 64%, 64%, 53%, 50%, 52%であり、PFS(6 ヶ月以上)では 73%, 71%, 76%, 73%, 70%、OS(1 年以上)では 64%, 57%, 65%, 62%, 63%であった。

2, 4, 6, 8 週/全治療期間の mild 群における unfavorable な治療効果の NPV は、非奏効については 64%, 68%, 63%, 71%, 83%であり、PFS(6 ヶ月未満)では 45%, 47%, 56%, 86%, 83%、OS(1 年未満)では 50%, 47%, 56%, 71%, 83%であった。

考察

全体の治療効果(奏効率、PRF、OS)は既報とほぼ同等であり、全治療期間における皮疹重症度と治療効果関連性も再現された。

2, 4, 6, 8 週時点での皮疹による severe/mild 群間で比較した PFS と OS の HR はいずれも 8 週目が最も低く、全治療期間での HR とほぼ同じであった。これは、8 週以降に初めて Grade2 の皮疹が出現したのは 1 例のみであったためであると思われる。

favorable な治療効果の PPV は 2-8 週で大きな変化がなく、皮疹の発現時期と治療効果には関連性があるとは言えない。unfavorable な治療効果の NPV は観察期間が長いほど高い傾向があり、8 週時点で Grade 2 の皮疹がでなければ Cmab の良好な治療効果は期待できないといえろと考えられる。ただし、8 週までに Grade 2 の皮疹がでない症例数は少なく、効果判定のための画像診断の時期と重なる。

また、最近では皮疹の予防療法が確立されているため、さらなる検討が必要である。

結論

大腸癌に対する Cmab を含む化学療法において、8 週間以内の重症皮

疹の欠如は効果不良予測になる可能性がある。